

# بررسی ارتباط بین سطح هورمونهای تیروئید و مرگ و میر در بخش مراقبتهای ویژه

## چکیده

برخی بیماریها مانند بیماریهای کبدی و کلیوی، دیابت ملیتوس و نیز وخامت وضعیت عمومی بیمار می‌توانند منجر به تغییر سطوح هورمونهای تیروئید گردند. بیماران بخش مراقبتهای ویژه که اغلب بدحال بوده و مبتلا به بیماریهای سیستمیک حاد و مزمن می‌باشند در معرض این تغییرات هستند. در برخی مطالعات ارتباط این هورمونها با پیش‌آگهی بیماری گزارش شده است. هدف این مطالعه تعیین ارتباط سطوح این هورمونها و مرگ و میر در بخش مراقبتهای ویژه بود. بهمین منظور ۱۰۰ بیمار بستری در بخش مراقبتهای ویژه بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص) در سه ماهه پائیز سال ۱۳۷۸ مورد بررسی قرار گرفتند. این مطالعه بروش مقطعی (cross-sectional) انجام شد و سطح هورمونهای TSH, Total T4, Total T3 و Free T3 در بیماران اندازه‌گیری شد. از ۱۰۰ بیمار مورد بررسی، ۶۴٪ زنده ماندند و ۳۶٪ فوت شدند. ۲۲٪ دچار سندرم سیک یوتیروئید (Sick Euthyroid Syndrome, SES) بودند. از ۲۲ بیمار مبتلا به SES1 ۱۶ بیمار زنده ماندند و ۶ بیمار فوت شدند که این ارقام در گروه شاهد بترتیب شامل ۴۸ و ۳۰ بود. از ۱۰ بیمار دچار SES2 ۷ بیمار زنده ماندند و ۳ بیمار فوت شدند که این ارقام در گروه شاهد بترتیب ۵۷ و ۳۳ بود. ارتباط معنی‌داری بین تغییر سطح هورمونهای مورد نظر و مرگ و میر مشاهده نشد.

دکتر هادی شهراد I

\*دکتر مرضیه نجومی II

دکتر سیدمحسن موسوی III

کلید واژه‌ها: ۱- هورمونهای تیروئید ۲- سندرم سیک یوتیروئید

۳- بخش مراقبتهای ویژه ۴- مرگ و میر

## مقدمه

سیستمیک بواسطه سیتوکینهای آزاد شده از ماکروفاژها و مونوسیتها آغاز می‌شود. حالات و بیماریهایی که این سندرم را ایجاد می‌کنند شامل شرایط مختلف کاتابولیک مانند گرسنگی، دیابت ملیتوس، رژیمهای غذائی مولد کتون، جنین در حال رشد و بیماریهای کبدی و کلیوی می‌باشد(۱ و ۲).

نتایج بسیاری از مطالعات حاکی از آن است که شدت تغییرات هورمونی نشانگر شدت بیماری زمینه‌ای

بیمارانی که در بخش مراقبتهای ویژه (Intensive Care Unit) بستری می‌شوند عمدتاً مبتلا به بیماریهای عمومی (systemic) حاد و مزمن بوده و اغلب نیز بدحال می‌باشند. علاوه بر شدت بیماری زمینه‌ای، فاکتورهای دیگری نیز وجود دارند که می‌توانند شدت بیماری و پیش‌آگهی آن را پیشگویی کنند. یکی از این فاکتورها تغییر سطوح پلاسمائی هورمونهای تیروئیدی می‌باشد. تغییر سطوح هورمونهای تیروئیدی (سندرم سیک یوتیروئید) طی یک پاسخ ایمنی

این مقاله خلاصه‌ایست از پایان نامه دکتر سیدمحسن موسوی جهت دریافت درجه دکترای تخصصی در رشته بیماریهای داخلی به راهنمائی دکتر هادی شهراد بجهستانی و تحت مشاوره دکتر مرضیه نجومی. این مقاله در پنجمین کنگره بین‌المللی غدد درون‌ریز ارائه گردیده است، تهران، مهرماه ۱۳۸۰.

(I) استادیار و فوق تخصص بیماریهای غدد و متابولیسم، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

(II) استادیار گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران (\*مؤلف مسؤول)

(III) متخصص بیماریهای داخلی

است و سطوح پائین هورمونهای تیروئید، پیش‌آگهی ضعیفی را پیش‌بینی می‌کند. تا بحال مشخص نشده است که آیا پاسخهای هورمونی در سندرم سیک یوتیروئید (Sick Euthyroid Syndrome) قسمتی از پاسخ تطابقی است که نیاز به انرژی را در مواجهه با بیماری سیستمیک پائین می‌آورد و یا اینکه پاسخ تطابقی نامناسبی است که باعث صدمه بافتی و هیپوتیروئیدی می‌شود (۳).

Opasich و همکاران با مطالعه بر روی ۱۹۹ بیمار مبتلا به نارسائی قلبی دریافتند که در ۱۸٪ جمعیت مورد مطالعه میزان  $T_3$  total پائینتر از حد طبیعی است. آنها نشان دادند که هر چه میزان کاهش  $T_3$  total بیشتر باشد، وخامت بیماری بیشتر خواهد بود.

همچنین شیوع مرگ و میر در بیماران مبتلا به سندرم SES نسبت به گروه کنترل ۴۸٪ در برابر ۲۱٪ گزارش شد (۴). Schilling و همکاران در تحقیق بر روی ۲۰ بیمار دچار ترومای شدید دریافتند که ۲۰٪ بیماران در طول ۸ روز اول بستری فوت شدند.

بقاء و فوت اولیه با میزان  $T_3$  total و  $T_3$  Free ارتباط داشت بطوریکه غلظت  $T_3$  در افرادی که فوت شدند پائین بود ولی غلظت  $T_3$  Free در بیمارانی که زنده ماندند افزایش یافت (۵). همچنین Chow در مطالعه‌ای و همکاران نشان دادند ۶۳٪ بیماران مبتلا به سل ریوی از همان ابتدای مراجعه دچار سندرم سیک یوتیروئید بودند. آنان نشان دادند که در میان بیماران دچار این سندرم، آنان که فوت شدند در مقایسه با افرادی که زنده ماندند در ابتدای مراجعه غلظت  $T_3$  Free پائینتری داشتند و سطح این هورمون را بعنوان فاکتور پیشگوئی کننده مرگ و میر مطرح نمودند (۶).

با توجه به نتایج مطالعات فوق شیوع سندرم مورد نظر در بیماریهای مختلف بین ۸۴-۱۸ درصد گزارش شده است. پژوهش مورد نظر با هدف تعیین ارتباط بین تغییر سطح هورمونهای تیروئیدی و مرگ و میر در بخش مراقبتهای ویژه انجام شد تا با شناسایی یک عامل تعیین پیش‌آگهی بتوان بقاء بیماران را در بخش مراقبتهای ویژه مورد

بررسی قرار داد. همچنین در صورت وجود ارتباط بین تغییر سطح این هورمونها و میزان مرگ و میر، شاید بتوان با مداخله در آن از میزان مرگ و میر این بیماران کاست. شناسایی پاتوژنز دقیق این تغییرات یکی از مهمترین مسائل مطرح در این زمینه می‌باشد که متأسفانه پس از گذشت ۴۰ سال تحقیق هنوز ابعاد آن بطور دقیق مشخص نشده است و لذا درمان جایگزین با هورمونهای تیروئید تحقیقات بیشتری را می‌طلبد (۷).

### روش بررسی

این مطالعه به روش طولی (longitudinal) انجام گرفت. بیمارانی مورد بررسی قرار گرفتند که در ۳ ماهه پائیز سال ۱۳۷۸ در بخش مراقبتهای ویژه بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) بستری شدند. این بیماران بعقل متفاوت از جمله سکتة مغزی، تومور مغزی، پریتونیت، نارسائی قلبی، نارسائی تنفسی، پلی‌میوزیت و سرطان دستگاه گوارش در بخش مراقبتهای ویژه بستری شده بودند.

جهت تامین حجم نمونه از روش نمونه‌گیری غیر احتمالی و در دسترس (convenience-non probability) استفاده شد و تمام بیمارانی که در سه ماهه اول پائیز به این بخش ارجاع داده شده بودند با داشتن معیارهای ورود به مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. معیارهای عدم ورود به مطالعه (exclusion criteria) عبارت بودند از سابقه بیماری تیروئید، افرادی که تحت درمان با هورمونهای تیروئیدی بودند و یا سابقه مصرف داروهایی را می‌دادند که بر روی متابولیسم هورمونی اثر می‌گذارد (مانند استروئیدها، آمیودارون، ضدافسردگیها، فنوباربیتال، دوپامین، آسپرین و استروژنها). معیار ورود به مطالعه (inclusion criteria) شامل هر بیماری بود که طی مدت زمان ذکر شده به بخش مراقبتهای ویژه ارجاع شده بودند و امکان گرفتن نمونه خون و انجام آزمایشهای تیروئیدی در مورد آنها وجود داشت. تعداد کل افراد مورد بررسی ۱۰۰ نفر بود.

اهداف تحقیقاتی پژوهش برای بیمار یا همراه وی توضیح داده شد. از هر بیمار هنگام ورود به بخش ۵ میلی‌لیتر خون

بررسی ۳۲ بیمار دچار سندرم سیک یوتیروئید بودند (جدول شماره ۱).

**جدول شماره ۱-** خصوصیات جمعیت مورد مطالعه در مدت زمان بستری در بخش مراقبتهای ویژه

تعداد	۱۰۰
میانگین سن	۵۴/۶۲
جنس	مذکر ۵۴ مونث ۴۶
بیمارانی که زنده ماندند	۶۴
بیمارانی که فوت کردند	۳۶
درصد ابتلا به سندرم سیک یوتیروئید*	۳۲

\* Sick Euthyroid Syndrome

آزمایشهای مورد نظر توسط روش رادیوایمونواسی انجام شد. محدوده طبیعی  $T3$  Total در حد  $۰/۸-۱/۴ ng/ml$  بود. با توجه به این محدوده، ۴۹ بیمار غلظت سرمی کمتر از حد طبیعی داشتند. غلظت سرمی  $T3$  Total ۵۰ بیمار در حد طبیعی بود و غلظت سرمی این معیار برای یک بیمار بیشتر از  $۱/۴ ng/ml$  بود. همچنین با توجه به محدوده طبیعی  $T4$  Total  $۵/۴-۱۰/۴ \mu g/dl$  و  $TSH=۰/۳۵-۳/۵ mIU/ml$  نتایج زیر بدست آمد.

غلظت سرمی  $T4$  total در ۲۷ بیمار کمتر از  $۵/۴ ng/ml$  بود ولی در مورد ۷۱ بیمار در محدوده طبیعی قرار داشت. تنها ۲ بیمار دارای غلظت  $T4$  total بیش از  $۱۰/۴ \mu g/dl$  بودند که میزان  $T3$  در مورد یکی از این دو بیمار در محدوده طبیعی و در مورد دیگری بالاتر از حد طبیعی واقع بود و این بیماران بعنوان موارد پرکاری تیروئید درمان شدند. با توجه به محدوده طبیعی غلظت  $TSH$ ، غلظت سرمی آن برای ۳۳ بیمار کمتر از  $۰/۳۵ mIU/ml$  (پایینتر از حد طبیعی)، برای ۶۴ بیمار در محدوده طبیعی و تنها برای ۴ بیمار بیش از  $۳/۵ mIU/ml$  (بالاتر از حد طبیعی) بدست آمد. از ۴۹ بیماری که میزان  $T3$  total کمتر از  $۰/۸ ng/ml$  داشتند ۳۴ بیمار زنده ماندند و ۱۵ بیمار فوت شدند. از ۳۷ بیماری که میزان  $T4$  total کمتر از  $۵/۴ \mu g/dl$  داشتند ۱۸ بیمار زنده ماندند و ۹ بیمار فوت شدند. از ۲۲ بیماری که غلظت سرمی  $T3$  total پائین ولی  $T4$  total و  $TSH$  طبیعی

گرفته شد که پس از انتقال به آزمایشگاه از نظر غلظت  $T3$  total،  $TSH$ ،  $T4$  total و  $T3$  Free مورد بررسی قرار گرفت. این آزمایشها بروش رادیوایمونواسی صورت گرفت. با توجه به عدم دسترسی به کیت  $T3$  reverse در کشور، اندازه‌گیری آن صورت نگرفت.

نتایج آزمایشهای بیماران به همراه سایر داده‌ها وارد فرم جمع‌آوری اطلاعات شد. بیماران تا زمان ترخیص از بخش یا مرگ پیگیری شدند. جهت تجزیه و تحلیل اطلاعات از نرم‌افزار آماری SPSS استفاده شد.

همچنین جهت بررسی متغیرهای کمی از شاخصهای مرکزی میانگین، میانه و نما استفاده شد و در نهایت از آزمونهای آماری  $\chi^2$ -square و Fisher's exact test برای بررسی ارتباط بین انواع SES و مرگ و میر در بخش مراقبتهای ویژه استفاده شد (خطای نوع اول ۵٪ و سطح اطمینان در محدوده ۹۵٪ در نظر گرفته شد). بیماران دچار تغییرات هورمونی زیر بعنوان سندرم سیک یوتیروئید (Sick Euthyroid Syndrome) در نظر گرفته شدند:

۱- بیمارانی که دارای غلظت  $T3$  Total کاهش یافته ولی سطوح طبیعی  $T4$  Total و  $TSH$  بودند (Sick Euthyroid Syndrome 1, SES 1)

۲- بیمارانی که دارای غلظت سرمی  $T4$  Total و  $T3$  Total کاهش یافته بودند (Sick Euthyroid Syndrome 2, SES 2) (۷ و ۶).

## نتایج

در این مطالعه ۱۰۰ بیمار که بععل مختلف به بخش مراقبتهای ویژه منتقل و بستری شده بودند مورد بررسی قرار گرفتند. ۵۴٪ بیماران مذکر و ۴۶٪ مونث بودند. از نظر توزیع سنی بیماران در محدوده ۳-۹۵ سال (میانگین ۵۴/۶ سال) قرار داشتند.

مدت زمان بستری در بخش مراقبتهای ویژه از یک روز تا ۷۱ روز متفاوت بود و اغلب بیماران (۶۶٪ موارد) بین ۱-۱۰ روز بستری بودند. از ۱۰۰ بیمار ۶۴ نفر زنده ماندند و ۳۶ نفر فوت شدند. از مجموع ۱۰۰ بیمار مورد

داشتند (SES1) ۱۶ بیمار زنده ماندند و ۶ بیمار فوت شدند. در گروه شاهد (فقدان موارد SES1) ۴۸ بیمار زنده مانده و ۳۰ بیمار فوت شدند. بین وجود این سندرم و پی آمد مرگ و میر هیچ گونه ارتباط معنی داری مشاهده نشد. از ۱۰ بیماری که غلظت سرمی  $T_4$  total,  $T_3$  total و TSH پائین داشتند (SES2)، ۷ بیمار زنده ماندند و ۳ بیمار فوت شدند، در گروه شاهد (فقدان موارد SES2) ۵۷ بیمار زنده ماندند و ۳۳ بیمار فوت شدند. در این گروه نیز بین اختلال هورمونی و مرگ و میر ارتباط معنی داری مشاهده نشد. همچنین ارتباطی بین سن، جنس و مرگ و میر بدست نیامد.

#### بحث

سندرم سیک یوتیروئید در افراد مبتلا به بیماریهای عمومی حاد و مزمن و بخصوص در بیماران بستری در بخش مراقبتهای ویژه شایع است.

براساس نتایج مطالعات قبلی هر چه تغییرات هورمونی شدیدتر باشد شدت بیماری زمینه‌ای بیشتر است و سطوح پائین هورمونهای تیروئیدی در بسیاری از بیماریها پیش‌آگهی ضعیفی را پیش‌بینی می‌کند (۳).

فراوانی سندرم سیک یوتیروئید در این مطالعه ۳۲٪ بدست آمد که با نتایج مطالعات انجام شده قبلی همخوانی دارد. Opasich و همکاران شیوع این سندرم را در جمعیت مورد مطالعه ۱۸٪ گزارش کردند (۴). این میزان در مطالعه Chow و همکاران ۶۳٪، در مطالعه Loh و همکاران ۸۴٪ و در مطالعه Caregaro ۳۰/۶٪ گزارش شد (۶، ۸ و ۹).

در این مطالعه بین اختلال هورمونهای تیروئیدی و مرگ و میر در بخش مراقبتهای ویژه ارتباطی بدست نیامد در حالیکه بعنوان مقایسه مطالعه Girvent نشان داد در ۶۶ بیمار با سن بالاتر از ۷۰ سال که بعلت جراحی اورژانس بستری شده بودند، بین سندرم سیک یوتیروئید و شرایط بد تغذیه‌ای و مرگ و میر ارتباط وجود دارد. از آنجایی که میانگین سن بیماران وی ۸۱ سال بود و همگی دچار شرایط نامناسب تغذیه‌ای بودند می‌توان نتیجه گرفت میانگین سنی پائینتر افراد مطالعه حاضر و شرایط نسبتاً

خوب تغذیه‌ای در عدم یافتن این ارتباط نقش داشته است (۱۰).

همچنین در مطالعه Caregaro که بر روی ۷۵ بیمار مبتلا به سیروز هیپوتیروکسینما انجام شد، مشاهده گردید متغیرهای تغذیه‌ای با میزان بقاء در این بیماران ارتباط دارد و این مسئله بار دیگر اهمیت شرایط تغذیه‌ای را مطرح می‌کند. این متغیرها در مطالعه حاضر بعلت محدودیتهای اجرایی قابل اندازه‌گیری نبودند (۹). همچنین Opasich نیز در مطالعه‌ای ارتباط میان میزان  $T_3$  total را با آلبومین سرم - که نشانگری از شرایط تغذیه بیمار است - مشخص نمود (۴). در بررسی مشابهی که توسط Loh و همکاران بر روی ۱۰۰ بیمار بستری در بخش مراقبتهای ویژه انجام گرفت ارتباط قابل توجهی بین غلظت  $T_4$  و بقاء مشاهده نشد در صورتیکه میزان طبیعی  $T_3$  سرم فاکتور پیش‌بینی کننده خوبی برای بقاء بود (۷).

در بررسی اخیر ۳۲٪ بیماران مورد مطالعه دچار سندرم سیک یوتیروئید بودند که از این موارد ۷۱/۹٪ زنده ماندند و ۲۸/۱٪ فوت شدند. از بین بیمارانی که فاقد این سندرم بودند ۶۰/۳٪ موارد زنده ماندند و ۳۹/۷٪ فوت شدند. رابطه معنی داری بین وجود این سندرم و مرگ و میر مشاهده نشد و توجیه آن می‌تواند شامل موارد زیر باشد:

۱- شرایط سنی، تغذیه‌ای بیماران، که از میانگین سنی پائینتری نسبت به سایر مطالعات - واجد نتایج معنی دار- برخوردار بودند و شرایط نسبتاً خوب تغذیه‌ای که با میزان مرگ و میر ارتباط معکوس دارد.

۲- کوتاه بودن مدت پی‌گیری بیماران.

۳- حجم نمونه مورد نظر، که ممکن است بعلت (sampling error) در این بررسی حجم نمونه مورد نظر تأمین نشده باشد.

۴- خطای آزمایشگاهی.

در نهایت اینکه ممکن است واقعاً ارتباطی بین دو فاکتور مورد بررسی وجود نداشته باشد.

پیشنهاد می‌شود مطالعه مشابهی با تعداد بیشتری از بیماران و مدت زمان پی‌گیری طولانیتر طراحی شود تا در

صورت وجود ارتباط بتوان آن را به اثبات رسانید. همچنین از محدودیتهای این طرح عدم دسترسی به کیت آزمایشگاهی rT3 (reverse) بود که از سالها قبل در کشور در دسترس نمی باشد.

#### منابع

- 1- De groot leslie Y, "Endocrinology", 3rd ed, Philadelphia USA, W.B Saunders, 1995: PP 665-675.
- 2- Brarerman LE., Utiger RO., Werner et al., The thyroid, a fundamental and clinical Text 1. 7th ed, Philadelphia, New Yrok, Lippincott Raven, 1996, PP: 289-296.
- 3- McIver B., Gorman CA., Euthyroid Sick Syndrome: an overview thyroid. 7(1): 1997 Feb, PP: 125-32.
- 4- Opasich C., Pacini F., Sick Euthyroid Syndrome in patients with moderate to severe chronic heart failure Eur-Heart-y, 1996 Dec, 17(2): PP 1860-1866.
- 5- Schilling JU., Zimmermann T, [Low T3 syndrome in multiple trauma patient-a phenomenon or important pathogenetic factor]? Med klin. 1999 Oct 15, 94 Suppl 3: PP 66-69.
- 6- Chew CC., Mak TW., Euthyroid Sick Syndrome in pulmonary tuberculosis before and after treatment. Ann-clin-Biochem. 1995 Jul, 32(4): PP 385-391.
- 7- Acker CC., singh AR., A trial of thyroxine in acute renal failure. Kidney Int. 2000 Jan 26, 57(1): PP 293-298.
- 8- Loh KC., Eng PC., Prevalence and prognostic relveance of Sick Euthyroid Syndrome in a medical intensive care unit: Ann-Acad-Med Singa pore. 1995 Nov. 24(6): PP 802-806.
- 9- Caregaro L., Alberino F., Nutritional and prognostic significance of serum hypothyroxinemia in hospitalized patients with liver cirrhosis. J-Hepatol. 1998 Jan 28(1): pp 115-121.
- 10- Lirvent M., Maestro S., Euthyroid Sick Syndrome, associated endocrine abnormalities and outcome in elderly patients undergoing emergency operation. Surgery 1998 May, 123(5): PP 560-567.

## STUDY OF ASSOCIATION BETWEEN THYROID HORMONES AND MORTALITY IN INTENSIVE CARE UNIT ADMITTED PATIENTS

<sup>I</sup>  
**H. Shahrads Bejestani, MD**

<sup>II</sup>  
**\*M. Nojomi, MD.MPH**

<sup>III</sup>  
**S. M. Mosavi, MD**

### ABSTRACT

Some conditions and diseases such as renal and hepatic disorders, Diabetes mellitus and severe illnesses can vary thyroid hormones level. Patients in intensive care unit that most of them are ill and with various acute diseases are prone to these variations. In some studies, relation between these variations and prognosis was issued. This research was performed to investigate whether relation is between these variations and mortality in ICU.

For reaching to our object, we studied 100 patients who admitted in ICU in 3 months of autumn in 1999. The type of the study was cross-sectional. Level of TSH, total T4 and free T3 hormones are measured.

From 100 patients, 64% were alive, 36% were died and 32% were with sick euthyroid syndrome. The results indicate that there is not significant association between thyroid hormones level variations (sick euthyroid syndrome) and mortality in ICU.

**Key Words:** 1) Thyroid hormones 2) Sick Euthyroid Syndrome 3) ICU 4) Mortality

---

*Presented in the 5th international congress of endocrinology. Tehran, 2001. This article is a summary of the thesis of S.M. Mosavi MD. for the degree of specialty in Internal medicine under supervision of H. Shahrads Bejestani MD. and consultation with M. Nojomi MD.MPH.*

**I)** Assistant professor of endocrinology, Hazrat Rasul-e Akram Hospital, Sattar-Khan Ave, Niayesh St. Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.

**II)** Assistant professor of social medicine, Faculty of Medicine, Sattar-Khan Ave. Niayesh St. Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran (\*Corresponding author).

**III)** Internist